

COMMENT J'EXPLORE...

un lymphome T cutané. Nouveaux horizons.

P. QUATRESOOZ (1, 2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (2, 3), G.E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : Bien que les lymphomes T cutanés restent rares, leur incidence semble en augmentation progressive. Les arguments diagnostiques majeurs sont issus de la confrontation anatomo-clinique. D'autres méthodes sont un appui au diagnostic et à l'élaboration du pronostic évolutif.

MOTS-CLÉS : *Lymphome - Mycosis fongoïde - Dermatopathologie - Syndrome de Sézary - Papulose lymphomatoïde*

INTRODUCTION

Une étude épidémiologique nord-américaine récente a rapporté une augmentation régulière de l'incidence annuelle des lymphomes cutanés T primitifs (LCTP) sur une période de 30 ans (1). Elle était de 2,8/10⁶ entre 1973 et 1977 alors qu'elle atteignait 9,6/10⁶ pour la période 1998-2002. Il est toutefois difficile de discerner une augmentation réelle de l'incidence par rapport au rôle de l'affinement des méthodes diagnostiques au cours du temps.

Les éléments majeurs de diagnostic des LCTP sont apportés par la combinaison des examens clinique, histologique et immunohistochimique (2-4). De manière complémentaire, la biologie moléculaire, la cytométrie en flux, la biologie sanguine et l'imagerie médicale apportent leur contribution (5-9). Les différentes formes anatomo-cliniques de ces affections sont définies par un ensemble de signes plus ou moins spécifiques (3, 4). Le pronostic évolutif est directement corrélié à la nature du LCTP et par conséquent à son diagnostic (10-13). La classification unifiée de l'EORTC et l'OMS en 2005, est toujours d'actualité (3, 4).

PRÉSENTATIONS CLINIQUES

Le mycosis fongoïde (MF) occupe une place prépondérante parmi les LCTP (14). Il se traduit par des macules et des plaques fixes, bien circonscrites, précédant parfois de plusieurs années l'apparition de tumeurs cutanées, puis éventuellement d'une infiltration ganglionnaire et viscérale (9). Un type particulier folliculotrope a été identifié (15). Une deuxième variante, appelée réticulose pagétoïde (anciennement, maladie de Woringer et Kolopp) se caractérise par des lésions de type verruqueux. Une troisième

HOW I EXPLORE A CUTANEOUS T CELL LYMPHOMA.

NEW HORIZONS

SUMMARY : Although cutaneous T cell lymphomas remain rare, their incidence seems progressively on the rise. The main diagnostic criteria are issued from the clinico-pathological confrontation. Other methods help support the diagnosis and establish a prognosis.

KEYWORDS : *Lymphoma - Mycosis fungoides - Dermatopathology - Sezary syndrome - Lymphomatoid papulosis*

variante s'accompagne de lésions élastolytiques atteignant surtout les grands plis (chalazodermie granulomateuse).

Le syndrome de Sézary (SS) est rare. Il est défini par la triade associant une érythrodermie (Fig. 1), des polyadénopathies (Fig. 2) et la présence de cellules de Sézary dans la peau, le sang et les ganglions. Le tableau clinique se complète par une atteinte dystrophique unguéale (Fig. 3).

Parmi les LCTP à l'immunophénotype CD30+, la papulose lymphomatoïde se présente comme une éruption papulo-nodulaire chronique dont certains éléments sont parfois ulcérés. De manière caractéristique, les lésions régressent spontanément, mais elles récidivent par poussées. Une variante folliculaire a également été individualisée (16, 17). A l'autre extrémité du spectre des LCTP CD30+, le lymphome T anaplasique à grandes cellules CD30+ se traduit par une tumeur unique ou des lésions peu nombreuses et groupées.

De rares LCTP peuvent simuler une panniculite (3, 4); ils sont de phénotypes variés. Les autres lymphomes T périphériques sont rares. Certains sont des LCTP pléomorphes CD4+ à petites et moyennes cellules. D'autres font partie d'entités provisoires ou non classables (18). Par le passé, certains lymphomes étaient erronément appelés «MF à tumeurs d'emblée»; il apparaît actuellement avec les immunomarquages que ces cas représentent divers lymphomes T non MF, voire même des lymphomes B cutanés (4).

PRÉSENTATIONS HISTOLOGIQUES

A l'examen microscopique, les éléments de base du diagnostic sont retrouvés sur un prélèvement biopsique au bistouri, plutôt qu'au punch. Le fixateur est préférentiellement le formol tamponné plutôt que le liquide de Bouin incompatible avec la réalisation d'analyses de biologie moléculaire. Les biopsies sont parfois

(1) Maître de Conférence, (2) Chef de Laboratoire, (3) Chargé de Cours adjoint, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, Liège.



Figure 1. Syndrome de Sézary. Erythrodermie.



Figure 2. Syndrome de Sézary. Volumineuse adénopathie.



Figure 3. Syndrome de Sézary. Erythrodermie et onychopathie.

à répéter dans le temps, car les phases initiales des LCTP épidermotropes peuvent prendre un aspect de dermatite spongiotique suggestif d'un eczéma (19).

Le MF est caractérisé par un infiltrat épidermotrope en bande dans le derme superficiel. Il comporte des cellules mononucléées atypiques de grande taille (15 à 20 μm) à noyaux hyperchromatiques et cérébriformes. Un infiltrat lymphocytaire réactionnel est parfois dense. Les couches profondes de l'épiderme peuvent être envahies par des cellules atypiques isolées ou groupées (micro-abcès de Pautrier ou nids de Darier). Au cours de l'évolution, l'infiltrat se densifie, le nombre de cellules tumorales augmente dans le derme alors que l'épidermotropisme disparaît progressivement.

La microscopie électronique d'une biopsie cutanée n'est pas requise, mais des coupes semi-fines peuvent se révéler parfois utiles pour l'étude de la morphologie nucléaire et la recherche de cellules à noyaux cérébriformes. Cet examen reste cependant rarement indiqué.

A l'examen immunohistochimique, les phénotypes des cellules lymphoïdes atypiques sont de nature CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8-, CD20-, CD30- (20). Au stade initial de MF, l'immunophénotype ne permet pas toujours de différencier les cellules tumorales des cellules réactionnelles. En effet, à ce moment, les lymphocytes épidermotropes restent bien différenciés (21). L'interprétation du marquage immunohistochimique peut donc s'avérer délicate dans les lésions précoces également en raison de la faible proportion de cellules tumorales au sein de l'infiltrat inflammatoire réactionnel dense. L'examen de la biopsie cutanée en histologie standard reste donc l'examen principal dans le diagnostic de MF débutant.

Les dendrocytes Facteur XIIIa positifs sont particulièrement abondants dans le derme superficiel et dans l'épiderme des lésions de MF (22, 23). Le profil phénotypique peut se modifier en cours d'évolution. Le plus souvent, les lymphocytes tumoraux perdent assez rapidement l'expression du CD7; ceci s'observe particulièrement au niveau des lymphocytes épidermotropes. Citons aussi la possibilité d'un clone CD3+, CD4-, CD8-, voire la perte des marqueurs T en fin de progression du lymphome ou encore l'expression de marqueurs cytotoxiques (TIA-1 et granzyme B). D'autres phénotypes comme CD8+, CD56+ (cellules NK), CD68+ (monocyte/macrophage) se manifestent dans de rares variantes de lymphomes T cutanés (24). Les

LCTP non épidermotropes présentent des immunophénotypes plus caractéristiques et stables.

CLONALITÉ LYMPHOCYTAIRE

Les analyses moléculaires de clonalité dans les lésions cutanées recherchent un réarrangement des gènes codant le récepteur des lymphocytes T (TCR γ). Ce réarrangement génique mis en évidence par PCR ne se retrouve que si la population néoplasique dépasse environ 10 % de la masse cellulaire. Un tel réarrangement monoclonal des gènes codant pour le récepteur T ne serait ainsi observé que dans 50% des cas de MF au stade maculaire précoce (3, 4). L'intérêt diagnostique est ainsi faible au stade précoce de l'affection. Il est, en revanche, plus manifeste dans les cas d'érythrodermie mal identifiée (25). La présence d'un clone T n'affirme cependant pas, à elle seule, le diagnostic de LCTP. En réalité, certaines dermatoses lymphocytaires bénignes peuvent en comporter.

Les analyses moléculaires de clonalité sanguine sont rarement utiles. Elles peuvent cependant être employées en cas de doute diagnostique, en particulier devant un tableau d'érythrodermie. Leur valeur pronostique n'est pas établie.

Les LCTP non épidermotropes, à l'exclusion de la papulose lymphomatoïde, sont pratiquement toujours caractérisés par une monoclonalité des gènes codant pour le récepteur T. L'étude cytogénétique n'est pas requise.

STADIFICATION DES LCTP DE TYPE MF ET SS

Le système de stadification des MF et SS a été récemment révisé au vu des progrès de la biologie moléculaire, de l'immunohistochimie et de l'imagerie médicale (26-28). Ce travail, qui a apporté des précisions de définitions, a revu les critères de diagnostic, dégagé de nouveaux éléments pronostiques et introduit, dans la stadification TNM, la masse tumorale sanguine (29).

Sur le plan des lésions cutanées, le stade T0 (lésions suspectes) n'est plus retenu. «L'International Society for Cutaneous Lymphoma» (ISCL) a proposé un algorithme diagnostique dans les MF précoces, basé sur des critères cliniques, histologiques, immunophénotypiques et de biologie moléculaire, considérés comme majeurs ou mineurs. A chacun de ces critères sont attribués des points; un score de 4 amène le diagnostic de MF (29).

Les stades T1 et T2, indiquant une atteinte cutanée respectivement inférieure et supérieure (ou égale) à 10%, pourraient être scindés en T1a

et T2b selon que les lésions sont uniquement maculaires (a) ou que l'on observe un tableau combinant des macules et des plaques infiltrées (b). Actuellement, la distinction entre les différents types de lésions est uniquement clinique, mais pourrait très bien s'étayer d'arguments histologiques. La présence d'au moins une lésion nodulaire de taille supérieure ou égale à 1 cm indique un stade T3. Le niveau d'infiltration cutanée observé en histologie séparant le stade plaque du stade tumoral n'est pas encore défini; de nouveau, il s'agit d'une définition clinique. La présence d'ulcération peut être observée tant au niveau de plaques qu'au niveau de nodules et ne peut être un critère de définition du stade T3. A ce stade, il convient d'exclure les LCTP non MF/SS, y compris l'entité anciennement dénommée «MF à tumeur d'emblée». Une érythrodermie couvrant 80% ou plus de la surface cutanée définit le stade T4. Si cette dernière se complique de tumeurs cutanées, le stade est T4 (3). Une lacune à cette nouvelle stadification est le manque de prise en considération du folliculotropisme pourtant reconnu comme un facteur de moins bon pronostic.

Dans cette révision, la stadification de l'atteinte ganglionnaire repose sur l'examen clinique. Une adénopathie périphérique est définie comme pathologique si son diamètre transverse le plus grand atteint ou dépasse 1,5 cm ou si elle apparaît indurée, ferme, constituant un amas ou est fixée quelle que soit sa taille. Cette dimension de 1,5 cm est différente de celle de 1 cm appliquée dans les LCTP non MF/SS en raison de la plus grande fréquence dans les MF et SS d'adénopathies réactionnelles ou dermatopathiques par rapport aux autres LCTP non MF/SS.

L'examen clinique doit être corroboré par un PET-Scan ou un examen par résonance magnétique nucléaire. L'absence d'adénopathie, cliniquement ou radiologiquement détectée, définit le stade N0. La biopsie ganglionnaire à l'aveugle est, en pratique, abandonnée. Les ganglions périphériques anormaux doivent en revanche être biopsiés, ce qui n'est habituellement pas possible pour les ganglions centraux qui le plus souvent ne sont pas retenus pour la stadification N. La stadification histologique repose sur le «Dutch system» et la NCI/VA classification définissant ainsi 3 stades différents d'atteinte ganglionnaire (N1, N2, N3). Les stades N1 et N2 sont subdivisés en a et b selon l'absence ou la présence d'une monoclonalité pour les gènes codant pour le récepteur T. Le stade N3, correspondant à l'effacement partiel ou total de l'architecture ganglionnaire, conditionne clairement le pronostic. Un stade Nx a été ajouté pour les

ganglions anormaux ne pouvant bénéficier de l'histologie.

Dans la classification M, l'atteinte viscérale est définie par l'infiltration histologiquement documentée de tout organe autre que la peau, les ganglions et le sang. L'atteinte viscérale est le plus souvent asymptomatique et a tendance à être sous-estimée. Elle représente cependant également un facteur pronostique significatif.

Le stade hématologique est défini selon le pourcentage de cellules de Sézary circulantes (B0 : \leq à 5%; B1 : $>$ à 5% et $<1000/\mu\text{l}$, avec ou sans monoclonalité; B2 : $\geq 1000/\mu\text{l}$ avec monoclonalité). La masse tumorale sanguine est enfin prise en compte dans l'établissement du stade clinique du patient. Le stade III (patient érythrodermique, T4, No-2, Mo) devient IIIa en cas de B0 ou IIIb en cas de B1. Le stade IVa est scindé en IVa1 et IVa2, IVa1 étant caractérisé par une atteinte B2 et IVa2 par une atteinte N3.

STADIFICATION DES LCTP NON MF/SS

Le système de stadification revu pour le MF et le SS ne s'adapte pas aux autres LCTP (non MF/SS) dont la présentation clinique est différente et proche de celle des LCP de type B. Pour ces derniers, un système de stadification a également été récemment proposé (29). Dans ce cas, T1 définit une lésion cutanée unique, de diamètre $<$ ou $>$ à 5 cm (T1a ou T1b), T2 une atteinte cutanée régionale plus ou moins large (T2a,b,c), T3 une atteinte cutanée diffuse plus ou moins importante (T3a,b). Par définition, il n'y a pas d'atteinte ganglionnaire au moment du diagnostic.

ATTITUDE PRATIQUE

Pour pouvoir appliquer ces stadifications, l'examen clinique doit être minutieux, notant l'aspect des lésions cutanées, le pourcentage de la surface cutanée atteinte, le nombre, la taille et la distribution des lésions tumorales; les aires ganglionnaires doivent être soigneusement explorées et toute organomégalie doit être investiguée.

La biopsie cutanée est réalisée dans les zones les plus indurées, l'immunophénotypage et la recherche de monoclonalité font partie des examens systématiques. La biopsie ganglionnaire s'avère largement supérieure aux résultats de cytoponctions à l'aiguille, à envisager cependant lorsque le risque de complications de l'acte chirurgical est jugé trop important.

La détermination de la formule sanguine peut s'accompagner d'une recherche d'une anomalie

des sous-classes lymphocytaires CD4 et CD8. La recherche de cellules de Sézary circulantes, à confier à des cytologistes expérimentés, reste optionnelle en fonction de la présentation clinique. La cytométrie de flux offre une alternative fiable à l'identification et la quantification de ces cellules. Les examens biochimiques sériques classiques sont préconisés (tests hépatiques et rénaux, LDH, $\beta 2$ microglobuline); le dosage des immunoglobulines est optionnel. La sérologie HTLV1 n'est utile que si le patient est originaire de zones d'endémie HTLV1.

L'examen tomomodensitométrique à 3 étages (scanner thoraco-abdomino-pelvien) fait partie du bilan d'extension de tous les LCTP, hormis pour les stades précoces du MF et la papulose lymphomatoïde. Cependant, une étude récente rapporte une meilleure valeur diagnostique de la tomographie à émission de positon (PET) dans la détection des lésions tant primitives que métastatiques (26).

La ponction-biopsie de moelle hématopoïétique est envisagée pour certains LCTP, hormis les stades précoces du MF et la papulose lymphomatoïde. Dans les formes classiques de LCTP, les résultats attendus sont l'absence d'anomalies de la formation des lignées sanguines ainsi que l'absence d'infiltration médullaire par les lymphocytes tumoraux.

IMPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Si la plupart des mycosis fongoïdes de stade débutant sont facilement contrôlés par des traitements peu agressifs, les possibilités thérapeutiques restent limitées et la mortalité est élevée dans les formes avancées ou réfractaires de mycosis fongoïde (9), dans le syndrome de Sézary et les autres rares cas de lymphomes T cutanés. Les nouvelles stadifications offrent plusieurs avantages (30). D'utilisation simple et reproductible, elles permettent notamment de constituer des groupes de patients plus homogènes pour lesquels les thérapeutiques existantes pourront être mieux sélectionnées et les nouvelles thérapeutiques mieux évaluées. Ces propositions de stadification doivent cependant encore être testées quant à leur valeur pronostique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Criscione VD, Weinstock A.— Incidence of cutaneous T-cell lymphoma in the United States, 1973-2002. *Arch Dermatol*, 2007, **143**, 854-859.
2. Piérard GE, Hermanns-Lê T, Arrese JE, Piérard-Franchimont C.— Synopsis des lymphomes cutanés primitifs. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 754-758.

3. Burg G, Kempf W, Cozzio A, et al.— WHO/EORTC classification of cutaneous lymphomas 2005 : histological and molecular aspects. *J Cutan Pathol*, 2005, **32**, 647-674.
4. Willemze R, Jaffe ES, Burg G, et al.— WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood*, 2005, **105**, 2768-2785.
5. Toro JR, Stoll HL, Stomper PC, Oseroff AR.— Prognostic factors and evaluation of mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J Am Acad Dermatol*, 1997, **37**, 58-67.
6. Oshtory S, Apisarnthanarax N, Gilliam AC, Cooper KD, Meyerson HJ.— Usefulness of flow cytometry in the diagnosis of mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 2007, **57**, 454-462.
7. Vonderheid EC, Bernengo MG, Burg G, et al.— Update on erythrodermic cutaneous T cell lymphoma : report of the International Society for Cutaneous Lymphomas. *J Am Acad Dermatol*, 2002, **46**, 95-106.
8. Claudy A.— Eléments du diagnostic et bilan des lymphomes T cutanés. *Ann Dermatol Vénereol*, 2005, **132**, S21-S22.
9. Piérard-Franchimont C, Piérard GE.— Comment je traite... un patient atteint de mycosis fongoïde. *Rev Med Liège*, 2006, **61**, 740-746.
10. Zackhei H, Amin S, Kashasni-Saba M, McMillan A.— Prognosis in cutaneous T-cell lymphoma by skin stage : long-term survival in 489 patients. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **4**, 418-425.
11. Van Doorn R, Van Haselen CW, VnVoorst PC, et al.— Mycosis fungoides : disease evolution and prognosis of 309 Dutch patients. *Arch Dermatol*, 2000, **136**, 504-510.
12. Kim YH, Liu HL, Mraz-Gernhard S, et al.— Long-term outcome of 525 patients with mycosis fungoides and Sezary syndrome : clinical pronostic factors and risk for disease progression. *Arch Dermatol*, 2003, **139**, 857-866.
13. Grange F.— Pronostic des lymphomes T cutanés primitifs. *Ann Dermatol Vénereol*, 2005, **132**, S13-S20.
14. Grob JJ.— Epidémiologie du mycosis fongoïde. *Ann Dermatol Vénereol*, 2005, **132**, S11-S12.
15. Drugeon C, Charlat I, Boulinguez S, Viraben R.— Lymphomes cutanés T folliculotropes traités par bexarotène. *Ann Dermatol Vénereol*, 2007, **134**, 639-643.
16. Piérard GE, Ackerman AB, Lapière ChM.— Follicular lymphomatoid papulosis. *Am J Dermatopathol*, 1980, **2**, 173-180.
17. Piérard GE.— A reappraisal of lymphomatoid papulosis and of its follicular variant. *Am J Dermatopathol*, 1981, **3**, 179-181.
18. Khamaysi Z, Ben-Arieh Y, Ben Izhak O, et al.— The applicability of the new WHO-EORTC classification of primary cutaneous lymphomas to a single referral center. *Am J Dermatopathol*, 2008, **30**, 37-44.
19. Nikkels F, Quatresooz P, Delvenne P, et al.— Mycosis fungoides progression and chronic solvent exposure. *Dermatology*, 2004, **208**, 171-172.
20. Ismail SA, Han R, Sanborn SL, et al.— Immunohistochemical staining for CD45R isoforms in paraffin sections to diagnose mycosis fungoides-type cutaneous T-cell lymphoma. *J Am Acad Dermatol*, 2007, **56**, 635-642.
21. Robson A.— The pathology of cutaneous T-cell lymphoma. *Oncology*, 2007, **21**, 9-12.
22. Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Hermanns-Lê T, et al.— Factor XIIIa positive dendritic cells in mycosis fungoides. *Cancer J*, 1992, **5**, 226-229.
23. Fivenson DP, Nickoloff BJ.— Distinctive dendritic cell subsets expressing factor XIIIa, CD1a, CD1b and CD1c in mycosis fungoides and psoriasis. *J Cutan Pathol*, 1995, **22**, 223-228.
24. Agnarsson BA, Vonderhei EC, Kadin ME.— Cutaneous T cell lymphoma with suppressor / cytotoxic (CD8) phenotype : identification of rapidly progressive and chronic subtypes. *J Am Acad Dermatol*, 1999, **22**, 569-577.
25. Cordel N, Lenormand B, Courville P, et al.— Usefulness of cutaneous T cell clonality analysis for the diagnosis of cutaneous T cell lymphoma in patients with erythroderma. *Arch Pathol Lab Med*, 2005, **129**, 372-376.
26. S.Panda.— Mycosis fungoides : current trends in diagnosis and management. *Indian J Dermatol*, 2007, **52**, 5-20.
27. Gautier MS, Piérard GE, Andrien F, et al.— High grade pleomorphic T-cell lymphoma with restricted involvement of skin and bone marrow. *Dermatology*, 1993, **186**, 287-289.
28. Olson E, Vonderheid E, Pimpinelli N, et al.— Revisions to the staging and classification of mycosis fungoides and Sézary syndrome : a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007, **110**, 1713-1722.
29. Pimpinelli N, Olsen EA, Santucci M, et al.— Defining early mycosis fungoides. *J Am Acad Dermatol*, 2005, **53**, 1053-1063.
30. Kim YH, Willemze R, Pimpinelli N.— TNM classification system for primary cutaneous lymphomas other than mycosis fungoides and Sézary syndrome : a proposal of the International Society for Cutaneous Lymphomas (ISCL) and the cutaneous lymphoma task force of the European Organization of Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Blood*, 2007, **110**, 479-484.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. P. Quatresooz, Service de Dermatopathologie, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.
E-mail : pascal.quatresooz@chu.ulg.ac.be